

А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРА АПФ "БЕРЛИПРИЛ" В ПРОФИЛАКТИКЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Полоцкое городское территориальное медицинское объединение,
г.Полоцк, Беларусь

Статья посвящена проблеме профилактики грозных церебральных осложнений артериальной гипертензии – ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак посредством применения гипотензивных препаратов группы ингибиторов АПФ. Представлен краткий анализ литературы по этой проблеме, а также результаты изучения влияния ингибитора АПФ «Берлиприла» на снижение частоты развития церебральных осложнений артериальной гипертензии.

Проблема профилактики инсульта является одной из доминирующих не только в сфере здравоохранения, но и социального развития. Это связано с тем, что, как отмечает R.Ferrary с соавт. (2002) ежегодно в мире инсульт является причиной смерти около 5 миллионов человек, а каждый третий из перенесших инсульт, причем таких лиц порядка 15 миллионов, становится инвалидом. Доказано, что риск возникновения мозгового инсульта значительно выше у лиц, страдающих артериальной гипертензией (АГ), чем у нормотоников того же пола и возраста [1]. АГ – независимый фактор риска развития инсульта, причем он возрастает даже при умеренном повышении артериального давления.

Вопрос о целесообразности и эффективности антигипертензивной терапии в качестве средства вторичной и третичной профилактики инсульта широко обсуждается в литературе. В проведенном в Великобритании R.Ferrary с соавт. (2002) исследовании у 2435 лиц, перенесших тран-

зиторную ишемическую атаку или малый инсульт, была показана пропорциональная зависимость между возникновением повторного инсульта и уровнем как систолического, так и диастолического артериального давления. J.Chalmers (2002) показал, что уменьшение величины систолического давления на 12 мм рт.ст. и диастолического на 5 мм рт.ст. ассоциировалось со снижением риска развития повторного инсульта. Проведено четыре рандомизированных контролируемых исследования с применением различных схем антигипертензивной терапии у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Выявлена тенденция к уменьшению частоты инсульта, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения эффективности антигипертензивной терапии как средства вторичной профилактики инсульта. На сегодняшний день считается аксиоматичным, что АГ – это не болезнь цифр, а более глубинное и масштабное для организма человека явление и для предупреждения грозных, нередко фатальных ее осложнений необходим постоянный, пожизненный прием гипотензивных препаратов.

Вместе с тем, проблема причинной связи между АГ и инсультом до сих пор не нашла однозначной трактовки. Однозначно доказано, что АГ способствует более раннему и более выраженному атеросклерозу артерий, питающих головной мозг, поражению резистивных артерий в полости черепа, в результате чего изменяется диапазон ауторегуляции мозгового кровотока. При этом мозговые сосуды теряют способность компенсировать колебания перфузионного давления при развитии гипертензионных реакций. Одним из основных объектов головного мозга, которые поражаются при АГ, являются соединительные артерии виллизиева круга, что установлено с помощью транскраниальной доплерографии и соответствующих тестов. Уменьшение компенсаторных возможностей виллизиева круга может приводить к более тяжелым ишемическим инсультам, большей летальности. В ряде ис-

следований показано, что снижение артериального давления приводит к частичной нормализации ауторегуляции мозгового кровотока [2]. За последнее десятилетие получено много данных, свидетельствующих о том, что гипотензивная терапия эффективна для профилактики возникновения первого инсульта: стойкое снижение диастолического АД на 5-6 мм рт.ст. снижает риск первого инсульта на треть. Эффективность первичной профилактики инсульта с помощью медикаментозного снижения уровней артериального давления сохраняется при диастолической, смешанной и особенно систолической АГ.

Однако в области медикаментозной профилактики первого и повторных мозговых инсультов у лиц с АГ существует немало нерешенных проблем. К таковым, безусловно, следует отнести уровень «безопасного» снижения давления у пациентов с очень высоким риском повторного инсульта, например, с тяжелым атеросклерозом мозговых артерий, с выраженной гипертонической ангиоэнцефалопатией и нарушением когнитивных и интеллектуальных функций [4]. Поскольку критерии оптимального уровня артериального давления в этом случае сложны и необщепризнанны, гипотензивная терапия с целью профилактики повторного инсульта все еще остается в значительной степени искусством врача. Немаловажное значение имеет выбор гипотензивного препарата с точки зрения эффективности и безопасности лечения. Выбор обусловлен не только состоянием сердечно-сосудистой системы, но и состоянием других систем и органов.

Для пациентов с очень высоким риском инсульта оценивалась безопасность снижения артериального давления препаратами разных классов. В данной работе нами представлены литературные и собственные данные по применению ингибиторов АПФ с точки зрения их влияния на частоту развития мозгового инсульта у лиц с АГ.

Во многих клинических исследованиях получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие о том, что ингибиторы АПФ уменьшали общую и сердечно-

сосудистую смертность, количество фатальных и нефатальных инсультов [3].

Каковы механизмы влияния ингибиторов АПФ на предупреждение мозгового инсульта? Безусловно, эта группа препаратов способствует остановке прогрессирования атеросклероза, оказывает защитное действие на эндотелий мозговых сосудов, имеет антимиотогенный, антитромботический и стабилизирующий атеросклеротическую бляшку эффекты, а также антиоксидантное действие. Ингибиторы АПФ реализуют свое действие посредством снижения повышенной активности эндотелиального АПФ в ответ на патологические состояния, такие как гипертензия, ишемия, сердечная недостаточность; уменьшают рост и пролиферацию гладкомышечных клеток резистивных мозговых сосудов при их ремоделировании путем снижения уровня ангиотензина II и продукции протоонкогенов; стабилизируют эндотелий посредством торможения синтеза нейтрофилами хемоаттрактантов, а также через накопление кининов (брадикинина) и реализацию их защитного действия вследствие синтеза оксида азота (P.Gorelik, 2002).

С клинических позиций маловероятно, что уменьшение частоты ишемических событий можно объяснить только снижением артериального давления, так как уменьшение частоты инсульта было более существенным, чем ожидалось при нормализации артериального давления. Мета-анализ 14 рандомизированных исследований, оценивающих роль антигипертензивной терапии, показал, что снижение диастолического артериального давления на 5-6 мм рт.ст. в течение 4-5 лет привело к сокращению фатальных и нефатальных коронарных событий на 14% (R.Ferrary, 2000). В исследовании SOLVD снижение диастолического артериального давления в среднем на 4 мм рт.ст. было связано с уменьшением количества фатальных и нефатальных инфарктов миокарда на 23% и кардиальной смертности на 21%. Кроме того, сокращение риска возникновения ишемических событий было примерно одинаковым у пациентов с разными уровнями систолического и диастолического

давления. Это означает, что снижение вероятности развития ишемических событий, наблюдаемых при терапии ингибиторами АПФ, по крайней мере частично, не обусловлено их антигипертензивным эффектом. Предполагают, что ингибиторы АПФ могут уменьшать риск возникновения ишемических событий через разные механизмы, включая предотвращение прогрессирования коронарного и церебрального атеросклероза, стабилизацию атеросклеротических бляшек и предотвращение тромбоза.

Сравнительно недавно опубликованы результаты крупного (9541 больных в возрасте 55 лет и старше) рандомизированного контролируемого исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором изучалось влияние рамиприла на риск смерти и развитие инфаркта миокарда и инсульта у больных с атеросклеротическим поражением сосудов и/или сахарным диабетом без признаков сердечной недостаточности. Применение рамиприла (10 мг/сут. в течение 4-6 лет) привело к снижению риска развития хотя бы одного из сердечно-сосудистых осложнений (смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, инсульт) на 22%. Это сопровождалось статистически значимым уменьшением вероятности наступления смерти от любой причины на 17%. Следует подчеркнуть, что речь идет о больных, большинство из которых уже принимали аспирин и статины. Эффект длительного воздействия ингибиторов АПФ не зависел от исходной функции левого желудочка и оказался более выраженным, чем позволяла ожидать степень снижения артериального давления. Таким базом, HOPE явилось первым исследованием, убедительно показавшим, что ингибитор АПФ рамиприл оказывает прямое защитное действие на сердце и сосуды.

В недавно закончившемся многоцентровом рандомизированном исследовании PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Studu), включавшем 6105 пациентов, которые ранее перенесли церебральные ишемические атаки, было убедительно показано положительное влияние на развитие сердечно-сосудистых ослож-

нений церебрального и коронарного атеросклероза. Добавление периндоприла к традиционной терапии, включая антигипертензивную, снизило риск развития повторного инсульта на 28%, общего числа сердечно-сосудистых осложнений – на 26%, в том числе инфаркт миокарда – на 38%. Важно отметить, что уменьшение повторных инсультов (ишемических и геморрагических) наблюдалось как в группе пациентов с повышенным (-32%), так и с нормальным артериальным давлением (-27%).

В связи с высокой эффективностью некоторых представителей ингибиторов АПФ (рамиприл, периндоприл), безусловно, возникает желание распространить полученные результаты на другие ингибиторы АПФ, то есть объявить эти результаты «эффектом класса». Вместе с тем, представители ингибиторов АПФ различаются по многим свойствам, таким как липофильность, активность торможения тканевого АПФ, побочные действия и т.п. Кроме того, очень многое в эффектах ингибиторов АПФ не является сопоставимым. Поэтому результаты HOPE относятся только к рамиприлу, а результаты PROGRESS – исключительно к периндоприлу.

Вследствие разных причин пациенты, страдающие АГ, вынуждены прибегать к другим ингибиторам АПФ, в частности, к одному из наиболее распространенных препаратов этой группы – берлиприлу (фирма «Берлин-Хеми», ФРГ). В настоящее время берлиприл занимает устойчивое положение на белорусском фармацевтическом рынке, пользуется популярностью среди пациентов, доступен по цене.

Нами проведено ретроспективное когортное исследование по изучению эффективности влияния берлиприла (действующее вещество – эналаприл) на возможное снижение частоты развития ишемического инсульта у лиц с АГ четвертого класса риска осложнений. Путем применения метода случайного отбора "медицинских карт амбулаторного больного" составлена выборочная совокупность из 167 пациентов. Критериями включения в исследование явилось наличие АГ 2 - 3 степени и четвертого класса риска осложнений, исключения – другие градации АГ. Сформи-

ровано две группы, опытная и контрольная. Опытная группа (n=85) постоянно получала берлиприл на протяжении 1,5 лет в дозе 5 мг, средняя кратность приема на протяжении суток составила $2,3 \pm 0,02$ раз. Пациентам контрольной группы (n=82) назначались гипотензивные препараты других групп, которые не относятся к современным средствам, предназначенным для ведения пациентов с АГ. Так, 56% пациентов регулярно принимали адельфан, 23% – клофелин, 21% – препараты группы миотропных спазмолитиков (папаверин, дибазол, но-шпа). Следует заметить, что по данным многих авторов именно такова структура препаратов, которые принимаются пациентами с АГ, значительная часть которых давно устарела и не соответствует современным требованиям к гипотензивной терапии. Пациенты опытной и контрольной групп полностью сопоставимы. Произведено сравнение частоты возникновения транзиторной ишемической атаки (ТИА) и мозгового инсульта среди пациентов обеих групп. Выявлено, что в опытной группе частота развития ТИА составила $12,1 \pm 0,8\%$, в то время как в контрольной – $23,9 \pm 0,9\%$, разность показателей достоверна, $p < 0,05$. Частота возникновения мозгового инсульта в опытной группе составила $6,4 \pm 0,3\%$, контрольной – $9,7 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$. Надо заметить при этом, что усредненные значения артериального давления на фоне проводимого лечения были достоверно ниже в опытной группе по сравнению с контрольной, систолическое давление – соответственно $139,2 \pm 1,3$ и $159,1 \pm 2,1$, диастолическое – $87,4 \pm 1,5$ и $94,8 \pm 1,8$, $p < 0,05$.

Применение современной гипотензивной терапии берлиприлом, таким образом, способствует достоверному снижению частоты развития ТИА и мозгового инсульта у лиц с АГ, ассоциированной с высоким риском развития осложнений, способствует их медицинской и социальной реабилитации.

Авторы выражают искреннюю признательность представительству фармацевтической компании «Берлин-Хеми» в Республике Беларусь за помощь в проведе-

нии настоящего исследования и предоставленные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивлева А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов ангиотензина II. - М.: «Миклош», 1998. - 158 с.
2. Кардиология: краткое руководство / Под ред. акад. РАМН Ю.П.Никитина. - Новосибирск, 2001. - 160 с.
3. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Часть I. - М.: ЗАО «Информатик», 1999. - 216 с.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I) // Русский медицинский журнал. - 2000. - № 8. - С. 318-346.

SUMMARY

Ilitski A., Prashchaeu K.

THE ACE-INHIBITOR «BERLIPRIL» IN PREVENTION OF STROKE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The problem of prevention of stroke in patients with arterial hypertension is described in this article. The ACE-inhibitors may be used in this cases. In this article we can see the review of literature. Besides review, the results of investigation of ACE-inhibitor «Berlipril» using for prevention of stroke are described in this article too.